

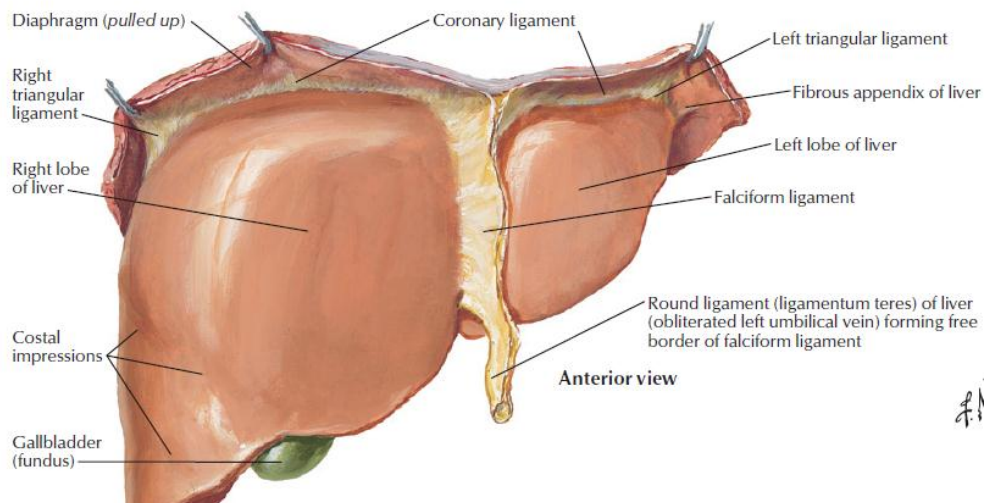
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Anatomi dan Fisiologi Hati

2.1.1. Anatomi Hati

Hati adalah organ terbesar dalam tubuh, memberikan kontribusi sekitar 2% dari keseluruhan berat badan, atau rata-rata 1,5 kg pada orang dewasa, dan terletak di sudut kanan atas perut. Organ ini dekat dengan usus halus (*small intestine*) yang mencerna semua nutrisi dan mengalirkannya pada vena yang meninggalkan saluran pencernaan. Hati melakukan lebih dari 500 fungsi metabolisme, sehingga hasil sintesis dapat dilepaskan dalam aliran darah, disekresikan ke usus, ataupun disimpan dalam parenkim hati (Guyton, 2006).



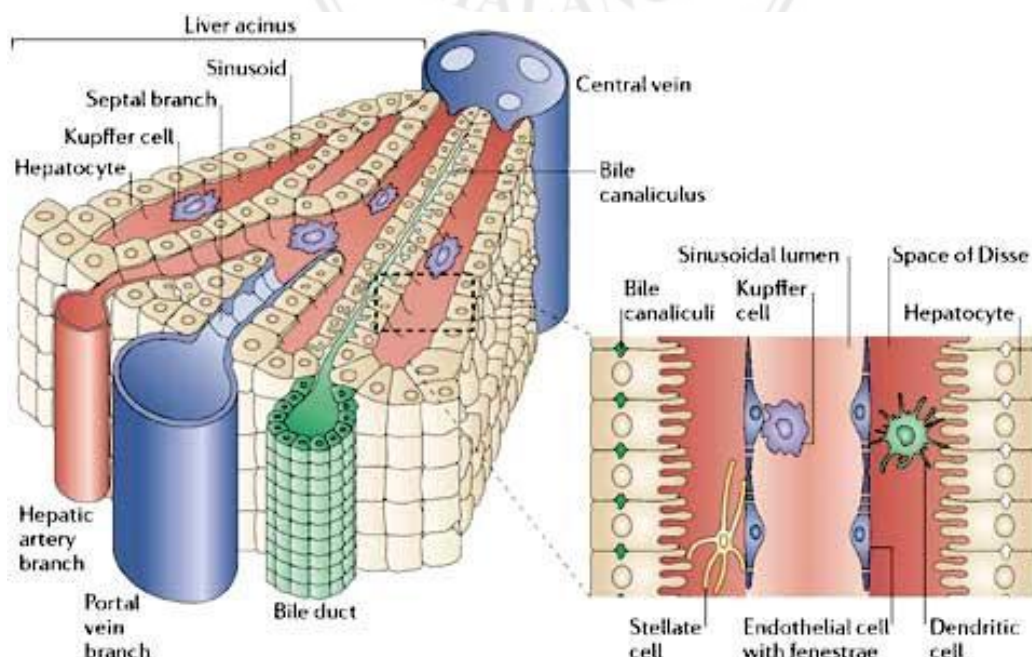
Gambar 2.1 Anatomi hati (Netter, 2011)

Hampir semua darah yang melewati hati melalui saluran porta melewati limpa, pankreas, dan kandung empedu. Suplai darah kedua hati melalui arteri hepatica bercabang langsung dari celiac dan turun ke aorta. Persediaan darah vena porta dibawa dengan kondisi tekanan rendah ke hati, sedangkan arteri hepatic dengan tekanan tinggi ke hati. Vena porta memiliki kandungan Oksigen yang rendah karena kembali dari saluran pencernaan, sedangkan arteri hepatica kaya akan Oksigen karena langsung disuplai dari aorta. Kedua aliran darah ini bergabung dalam kapiler hati melalui vena sentral untuk vena kava inferior (Guyton, 2006).

2.1.2 Fisiologi Hati

Jumlah darah pada sirkulasi hati manusia mewakili 25% dari Cardiac Output sampai 1500 ml/menit. Dalam hati sendiri dibagi kembali 500ml/menit untuk arteri hepatica dan 1000ml/menit untuk vena porta. Karena langsung dari aorta, arteri hepatica menyumbang 65% dari total pasokan oksigen ke hati. Arteri hepatica juga penting dalam memelihara dinding pembuluh darah hati dan perfusi jaringan ikat. Darah dari vena porta mengandung banyak nutrisi karena berasal dari usus dan memungkinkan hepatosit untuk melakukan metabolisme (Guyton, 2006).

Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, yang merupakan struktur silinder dengan panjang beberapa milimeter dan dengan diameter 0,8-2 milimeter. Hati manusia mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus. Lobulus hati, digambarkan pada gambar dibawah, terdiri dari vena sentral yang bermuara pada vena hepatica dan kemudian ke vena kava. Pada satu lobulus terdiri dari banyak sel, yang berada dari vena sentral seperti jari-jari roda. Setiap lempeng hati biasanya terdiri dari dua sel tebal, dan diantara dua sel yang berdekatan terdapat kanikuli yang merupakan saluran empedu yang memisahkan lobulus. Dalam septa terdapat venula porta kecil yang menerima darah dari vena saluran pencernaan melalui vena porta (Guyton, 2016).



Gambar 2.2 Fisiologi Hati (Patidar & Bajaj, 2013)

2.1.3 Fungsi Hati

2.1.3.1 Metabolisme Karbohidrat

Fungsi hati dalam metabolisme karbohidrat adalah:

1. Penyimpanan glikogen dalam jumlah besar.
2. Mengonversikan fruktosa dan galaktosa menjadi glukosa.
3. Glukoneogenesis.
4. Pembentukan senyawa antara untuk metabolisme karbohidrat.

Fungsi hati sangat penting untuk mempertahankan kadar glukosa dalam darah. Penyimpanan glikogen memungkinkan hati untuk membuang kelebihan glukosa dari darah, menyimpannya, dan kemudian mengeluarkan kembali ke darah saat glukosa darah turun. Fungsi ini disebut buffer glukosa pada hati. Pada seseorang dengan fungsi hati yang buruk, konsentrasi glukosa darah setelah makan meningkat dua sampai tiga kali dibandingkan dengan orang yang sehat. Glukoneogenesis dalam hati juga penting dalam mempertahankan konsentrasi glukosa dalam darah normal, karena glukoneogenesis hanya terjadi saat glukosa dalam konsentrasi dibawah normal. Dalam sebagian kasus, asam amino dan gliserol dari trigliserid diubah menjadi glukosa, sehingga membantu untuk mempertahankan konsentrasi glukosa darah normal (Guyton, 2006).

2.1.3.2 Metabolisme Lemak.

Meskipun sebagian besar organ tubuh lain memetabolisme lemak, namun metabolisme utama terjadi di Hati sebagai berikut:

1. Oksidasi asam lemak untuk memasok energi bagi fungsi lain tubuh.
2. Sintesis sebagian besar kolesterol, fosfolipid, dan sebagian besar lipoprotein.
3. Sintesis lemak dari protein dan karbohidrat.

Untuk memperoleh energi dari lemak, lemak harus dipecah menjadi gliserol dan asam lemak. Asam lemak beta oksidasi dipecah menjadi asetil dua karbon berbentuk asetil koenzin A (Asetil CoA). Enzim ini dapat masuk dalam siklus asam sitrat dan dioksidasi untuk menghasilkan energi yang besar. Beta-oksidasi dapat terjadi di semua sel tubuh namun paling besar terjadi di Hati. Hati tidak menggunakan semua Asetil Co-A yang terbentuk, maka diubah menjadi asam

asetoasetat. Asam asetoasetat dapat larut dalam sel hati dan diedarkan ke seluruh jaringan tubuh (Guyton, 2006).

Hati bertanggung jawab untuk sebagian besar metabolisme lemak. Sekitar 80 % kolesterol disintesis hati untuk diubah menjadi garam empedu yang disekresikan dalam empedu. Sisanya diangkut dalam lipoprotein dan dibawa dalam darah ke sel-sel jaringan tubuh. Fosfolipid yang disintesis hati juga diangkut oleh lipoprotein dan dibawa darah ke sel-sel jaringan tubuh. Kedua kolesterol dan fosfolipid ini digunakan oleh sel untuk membentuk membran, intraseluler struktur dan beberapa zat kimia penting untuk fungsi sel (Guyton, 2006).

Hampir semua sintesis lemak dalam tubuh dari karbohidrat dan protein juga terjadi dalam *fatty liver*. Setelah disintesis hati, diangkut dalam lipoprotein ke jaringan adiposa untuk disimpan (Guyton, 2006).

2.1.3.3 Metabolisme Protein.

Fungsi penting hati dalam memetabolisme protein adalah:

1. Deaminasi asam amino.
2. Pembentukan urea untuk menghilangkan amonia dari cairan tubuh.
3. Pembentukan protein plasma.
4. Interkonversi dari berbagai asam amino dan sintesis senyawa lain dari asam amino.

Deaminasi asam amino diperlukan sebelum digunakan untuk energi atau diubah menjadi karbohidrat atau sejumlah kecil lemak. Sebagian kecil dari deaminasi dapat dilakukan oleh organ lain, terutama di ginjal. Namun yang paling besar terjadi di hati. Hati akan menghilangkan amonia dari cairan tubuh dengan membentuk urea. Sejumlah besar amonia dibentuk oleh proses deaminasi, dan terus ditambahkan oleh bakteri kemudian diserap ke dalam darah. Jika hati tidak membentuk urea, konsentrasi amonia dalam plasma akan meningkat cepat dan menyebabkan koma hepatik sampai kematian (Guyton, 2006).

Pada dasarnya semua protein plasma dan bagian dari gamma globulin dibentuk 90% oleh sel hati. Gamma globulin yang dibentuk antibodi terutama pada sel plasma pada getah bening jaringan hati. Hati dapat membentuk protein plasma 15-50 g per hari. Karena itu, bila setengah protein plasma hilang dari

tubuh, maka dapat dibentuk kembali 1-2 minggu. Deplesi dari protein plasma menyebabkan mitosis cepat dari sel-sel hati dan membuat ukuran hati menjadi lebih besar (Guyton, 2006).

2.1.3.4 Fungsi Pembentukan dan Ekskresi Empedu

Pembentukan empedu oleh hati dan fungsi garam empedu penting dalam proses pencernaan di usus. Banyak zat yang di ekskresi empedu dan dikeluarkan bersama feses, salah satunya pigmen kuning dari bilirubin yang merupakan ekskresi utama dari eritrosit. Empedu dapat menjadi alat untuk mendiagnosis penyakit hemolitik dan berbagai jenis penyakit hati (Guyton, 2006).

Secara singkat, setelah sel darah merah mati (120 hari) dan telah rusak dalam peredaran darah, sel darah merah pecah dan difagosit oleh makrofag jaringan (retikuloendothelial) ke seluruh tubuh. Setelah itu dibentuk bilirubin untuk menampung hasil fagosit dari makrofag. Bilirubin kemudian menyatu dengan albumin plasma dan diserap melalui membran sel hati. Setelah masuk sel-sel hati, albumin plasma segera dilepaskan dan terkonyugasi 80% dengan asam glukoronat membentuk bilirubin glukuronida, sekitar 10% bergabung dengan sulfat untuk membentuk bilirubin sulfat dan 10% untuk zat lainnya. Bilirubin dikeluarkan sel hepatosit melalui transpor aktif dalam kanikuli empedu dan kemudian ke anus (Guyton, 2006).

2.1.3.5 Fungsi Penyimpanan Vitamin

Hati merupakan tempat penyimpanan vitamin dan telah lama dikenal sebagai sumber yang baik dari vitamin tertentu. Vitamin yang disimpan dalam kuantitas besar adalah vitamin A, vitamin D, dan vitamin B12. Vitamin A yang cukup dapat disimpan dan mencegah defisiensi selama 10 bulan, 3 sampai 4 bulan untuk vitamin D, dan minimal 1 tahun untuk vitamin B12 (Guyton, 2006).

2.1.3.6 Fungsi Penyimpanan zat besi

Besi dapat disimpan dalam darah, proporsi terbesar besi disimpan dalam hati dengan bentuk ferritin. Sel hati mengandung sejumlah besar protein untuk disimpan yang disebut apoferritin. Ketika besi banyak terdapat dalam tubuh, maka akan disimpan dalam hati dengan bentuk apoferritin, dan akan dikeluarkan saat tubuh memerlukan (Guyton, 2006).

2.1.3.7 Fungsi Pembentuk Zat Koagulasi Darah

Zat yang terbentuk dalam hati digunakan dalam proses koagulasi termasuk fibrinogen, protrombin, akselerator globulin, faktor VII, dan beberapa faktor lainnya. Vitamin K diperlukan untuk metabolisme hati untuk pembentukan beberapa zat, terutama protrombin dan faktor VII, IX, X. Dengan tidak adanya vitamin K, maka konsentrasi semua zat ini berkurang untuk mencegah pembekuan darah (Guyton, 2006).

2.1.3.8 Fungsi Pembuangan Zat Sisa Obat, Hormon dan Zat Lain

Active chemical dalam hati digunakan untuk detoksifikasi obat termasuk sulfanilamid, penisilin, ampicilin, dan eritromisin ke dalam empedu. Dengan cara yang sama beberapa hormon disekresikan oleh kelenjar endokrin diubah atau diekskresikan di hati termasuk tiroksi dan hormon steroid yang lainnya seperti estrogen, kortisol, dan aldosteron. Kerusakan hati dapat menyebabkan kerusakan satu atau lebih hormon dalam cairan tubuh dan menyebabkan akumulasi berlebihan. Kalsium disekresikan dalam hati melalui empedu untuk dibuang bersama feses (Guyton, 2006).

2.2 Tinjauan Tentang Sirosis Hati

2.2.1 Definisi

Sirosis Hepatik adalah keadaan patologi hati yang ditandai dengan terbentuknya jaringan fibrosis, perubahan jaringan hati normal dan perubahan nodul degeneratif. Hal ini mengakibatkan kerusakan hepatosit dan pergantiannya dengan jaringan fibrosa (DiPiro et al, 2015). Sirosis hati merupakan tahap akhir proses difus fibrosis hati progresif yang ditandai oleh distorsi arsitektur hati dan pembentukan nodul degeneratif (Saskara & Suryadarma, 2012).



Gambar 2.3 Sirosis Hati (PPHI, 2013)

2.2.1 Epidemiologi

Sirosis dapat meningkatkan angka kematian pada negara berkembang. Peringkat ke 14 penyebab kematian di dunia serta peringkat keempat di Eropa, yaitu 1,03 milyar kematian dunia, 170 ribu jiwa di Eropa, dan 33,5 ribu jiwa di Amerika (Tsochatzis *et al*, 2014). Berdasarkan data WHO, Prevalensi penyakit ini 16,8% pada wanita dan 52,7 % pada pria per 100 ribu penduduk dunia (WHO, 2016). Menurut laporan dari Rumah Sakit Umum pemerintah Indonesia, prevalensi sirosis hati adalah 3,5% dari seluruh pasien yang dirawat di bangsal penyakit dalam, atau rata-rata 47,4% dari seluruh pasien penyakit hati yang dirawat. Perbandingan prevalensi sirosis pada Pria:Wanita adalah 2,1:1 dan usia rata-rata 44 tahun (PPHI, 2013).

2.2.3 Etiologi

Penyebab sirosis pada negara-negara maju adalah infeksi dari virus hepatitis C, penyalahgunaan Alkohol, dan penyakit hati non alkohol. Infeksi virus hepatitis B merupakan penyebab paling umum di Afrika dan sebagian besar Asia (Tsochatzis *et al*, 2014).

Etiologi Sirosis
Konsumsi alkohol yang kronis
Virus Hepatitis Kronis (tipe B dan C)
Penyakit hati metabolik Hemokromatosis, penyakit Wilson, defisiensi α 1-antitrypsin, steatohepatitis alkohol (<i>Fatty liver</i>), sistik fibrosis
Penyakit Immunologi Hepatitis Autoimun, sirosis bilier primer
Penyakit Vaskuler Sindrom Budd-Chiari, Gagal Jantung
Obat-obatan Isoniazid, metildopa, amiodaron, dronedarone, methotrexate, tamoxifen, retinol (vitamin A), propiltiourasil, dan lain-lain.

Tabel II.1 Etiologi Sirosis (Dipiro *et al*, 2015)

2.2.4 Patofisiologi

Sirosis merupakan keadaan patologis yang menggambarkan stadium akhir fibrosis hepatis yang berlangsung progresif yang ditandai dengan distorsi dari arsitektur hepar dan pembentukan nodul degeneratif (Suryadarma & Saskara, 2012). Transisi dari penyakit hati kronis menjadi sirosis melibatkan peradangan inti, yang kemudian menjadi fibrogenesis, angiogenesis, dan lesi pada parenkim hati yang menyebabkan oklusi pembuluh darah. Proses ini merubah sel secara mikrovaskuler, ditandai dengan remodeling sinusoidal (deposisi matriks ekstraseluler dari proliferasi aktif sel stelata yang dihasilkan dari kapilarisasi sinusoid hepatic), perubahan bentuk intra hepatic (dikarenakan angiogenesis dari rusaknya sel parenkim) dan disfungsi sel endotel hati (Tsochatzis *et al*, 2014).

Disfungsi ini disebabkan belum terbentuknya vasodilator, yang terpenting yaitu oksida nitrat. Pelepasan oksida nitrat dihambat oleh rendahnya aktivitas endotel sintetase oksida nitrat (sebagai hasil belum memadai protein kinase B dependent fosforilasi, kurangnya kofaktor, karena stress oksidatif, dan tingginya konsentrasi inhibitor endogen oksida nitrat), secara bersamaan peningkatan vasokonstriktor (terutama stimulasi adrenergik dan tromboksan A2, tetapi juga aktivasi sistem renin angiotensin, hormon antidiuretik, dan endotelin) (Tsochatzis *et al*, 2014).

Pada sirosis, protein plasma seperti albumin dapat menurun dan menyebabkan edema dan asites, karena hilangnya fungsi penting hati yaitu kemampuannya untuk mensintesis asam amino tertentu dan mensintesis senyawa penting lainnya dari asam amino (Guyton, 2006).

2.2.5 Klasifikasi

Terdapat subklasifikasi kronis prognostik dengan empat tahapan yang berbeda. Tahap satu, kompensasi tanpa varises esofagus, diperkirakan kematian sekitar 1% tiap tahun. Tahap dua, kompensasi dengan varises. Tahap tiga, dekompensasi dengan asites. Dan tahap empat, dekompensasi dengan pendarahan gastrointestinal dan sudah menyebabkan 3,4% kematian dalam 1 tahun. Sirosis dengan gagal ginjal dianggap sebagai tahap kelima dengan 67% kematian per 1 tahun mortalitas. Sirosis dekompensata umumnya dipicu oleh beberapa faktor

meliputi infeksi, trombosis vena porta, operasi dan karsinoma hepatoseluler (Tsochatzis *et al*, 2014).

Pada stadium awal (kompensata), kompensasi tubuh terhadap kerusakan hati masih baik, sirosis seringkali muncul tanpa gejala sehingga sering ditemukan pada waktu pasien melakukan pemeriksaan kesehatan rutin. Gejala-gejala awal sirosis meliputi perasaan mudah lelah dan lemas, selera makan berkurang, perasaan perut kembung, mual, berat badan menurun, pada laki-laki dapat timbul impotensi, testis mengecil dan dada membesar, serta hilangnya dorongan seksualitas. Bila sudah lanjut (dekompensata), gejala-gejala akan lebih menonjol terutama bila timbul komplikasi kegagalan hati dan hipertensi porta, meliputi kerontokan rambut badan, gangguan tidur, dan demam yang tidak begitu tinggi. Selain itu dapat disertai pula dengan gangguan pembekuan darah, pendarahan gusi, epistaksis, gangguan siklus haid, ikterus, dengan air kemih berwarna seperti teh pekat, hematemesis, melena, serta perubahan mental, meliputi mudah lupa, sukar konsentrasi, bingung, agitasi, sampai koma (Saskara & Suryadarma, 2012).

2.2.6 Manifestasi Klinik

Manifestasi klinis dari sirosis hati adalah:

2.2.6.1 Hipertensi porta

Peningkatan resistensi hati aliran darah porta merupakan faktor utama yang meningkatkan hipertensi porta pada pasien sirosis. Ini manifestasi dari gangguan struktur penyakit hati lanjutan (sekitar 70% dari seluruh organ hati terjadi resistensi pembuluh darah) dan kelainan fungsional menyebabkan disfungsi endotel dan peningkatan tonus pembuluh darah hati. Tekanan porta ini dapat diturunkan 30% jika diberikan antagonis sel Beta (*Beta blocker*). Splanchnik vasodilatasi dapat meningkatkan aliran darah porta dan memperburuk hipertensi porta. Vasodilatasi splanchnik adalah respon adaptif terhadap perubahan intrahepatik hemodinamik pada sirosis. Mekanismenya berlawanan dengan peningkatan hepatic. Untuk itu, pengobatan hipertensi porta yang benar adalah dengan menurunkan resistensi hati dan menurunkan aliran darah secara selektif pada intrahepatik atau modulasi sirkulasi splanik (Tsochatzis *et al*, 2014).

Dalam sirosis tahap lanjutan, vasodilatasi splanchnik digunakan untuk sirkulasi splanchnik dan sirkulasi sistemik dengan hipertensi porta menyebabkan

patogenesis asites dan sindrom hepatorenal. Vasodilatasi sistemik ini bila berlanjut dapat menyebabkan sindrom hepatopulmonari dan hipoksemia arteri. Hipertensi pulmonari ditandai dengan penyempitan pembuluh darah paru yang disebabkan disfungsi endotel dalam peredaran darah paru-paru (Tsochatzis *et al*, 2014).

2.2.6.2 Asites

Komplikasi yang paling umum dari sirosis hati adalah asites. Asites dapat terbentuk karena Hipertensi porta dan disfungsi vaskular yang progressif. Pasien yang terkena asites berisiko tinggi terkena Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP), Hiponatremia, dan gagal ginjal progressif. Patofisiologi asites terjadi karena beberapa faktor yaitu, Hipertensi porta, splanknik, vasodilatasi arteri perifer, dan aktivitas neurohormonal. Asites terutama terjadi karena gangguan ekskresi natrium ginjal yang mengarah pada kelebihan natrium dan kelebihan air menyebabkan ekspansi dari volume cairan ke ekstrasel. Menurunnya ekskresi natrium menyebabkan vasodilatasi arteri yang memicu neurohormonal seperti *Renin-Angiotensin-Aldosterone-System* (RAAS) dan Sistem Saraf Sympatik yang menyebabkan vasokonstriksi ginjal dan retensi natrium dan menyebabkan pembesaran Asites (Pedersen *et al*, 2015)

2.2.6 Komplikasi

Komplikasi dari sirosis hati, diantaranya sebagai berikut:

2.2.7.1 Variceal Esophageal Hemorrhage

Varises esofagus adalah komplikasi utama dari hipertensi porta, dimana terdeteksi pada 50% pasien sirosis. Kelainan hemodinamik ini ditandai dengan beberapa kali pendarahan. Sekitar sepertiga dari pasien varises esofagus menunjukkan pendarahan episodik. Hipertensi porta dikaitkan dengan peningkatan *inflow* dan *outflow* aliran darah dari porta (Maruyama & Yosuka, 2012).

Pembentukan dan peningkatan ukuran varises didorong oleh faktor anatomi meningkatkan tekanan porta dan aliran kolateral darah, dan tergantung pada pertumbuhan endotel vaskular angiogenesis, semua faktor ini dapat memperparah pendarahan varises. Pelebaran pembuluh mukosa lambung mengarahkan pada hipertensi gastropati. Selain itu aliran darah porta ke sirkulasi sistemik melalui

saluran portosistemik merupakan penyebab ensefalopati, dan penurunan *first pass effect* dari obat oral dan penurunan fungsi sistem retikuloendotelial. Namun kapilarisasi sinusoid intrahepatik juga penting karena mengganggu perfusi efektif hepatosit, yang merupakan penentu gagal hati (Tsochatzis *et al*, 2014).

2.2.7.2 Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP)

SBP adalah infeksi yang umum terjadi pada pasien yang menderita sirosis yang memiliki beragam gejala. Diagnosis dapat berbeda karena tidak adanya sumber infeksi intra-abdominal atau proses inflamasi dari hipertensi porta, vasodilatasi splanchnik dan aktivasi kaskade Renin-Angiotensin yang mengarah ke retensi natrium dan air ke peritoneal tubuh. Asites diklasifikasikan menjadi 5 bagian, yaitu SBP kultur positif klasik, SBP kultur negatif atau *Culture-Negative Neutrocytic Ascites* (CNNA), monomikrobal atau polimikrobal bakteriasites dan Secondary peritonitis. Flora usus gram negatif adalah penyebab utama asites (Dever & Sheikh, 2015)

2.2.7.3 Hepatik Ensefalopati

Hepatik Ensefalopati merupakan komplikasi Neuropsikiatri serius dari sirosis hati. Penyakit ini meliputi berbagai kelainan neuro dari berbagai tingkat keparahan yaitu perubahan psikomotor, intelektual, kognitif, emosional, dan motorik (Prakash & Mullen, 2010). Terjadinya hepatic ensefalopati didasari pada terakumulasinya berbagai toksin dalam peredaran darah yang melewati sawar darah di otak (*Blood Brain Barrier*). Amonia merupakan molekul toksik penyebab Hepatik Ensefalopati yang kadarnya meningkat dengan adanya sirosis hepatic. Secara fisiologis, amonia akan dimetabolisme di hati menjadi urea dan glutamin. Pada keadaan sirosis kekurangan massa hepatosit menyebabkan penurunan detoksifikasi amonia di hati. Peningkatan kadar amonia dalam darah meningkatkan resiko toksisitas amonia (Hasan & Araminta, 2014).

1.2.8 Penatalaksanaan pada Sirosis Hati

Pendekatan pada pengobatan sebagai berikut:

- Mengidentifikasi dan menghilangkan penyebab sirosis (misalnya, penyalahgunaan alkohol).

- Menilai risiko pendarahan varises dan mulai profilaksis farmakologi, dilakukan pemeriksaan endoskopi untuk pasien berisiko tinggi atau pendarahan berkelanjutan.
- Pasien harus dievaluasi untuk tanda-tanda klinis asites dan diberi pengobatan farmakologi (diuretik) dan parasintesis. Spontaneous Bacterium Peritonitis (SBP) harus dipantau untuk pasien asites.
- Hepatik ensefalopati adalah komplikasi umum dari sirosis dan membutuhkan kewaspadaan klinis dan pengobatan dengan pembatasan diet, penghapusan depresan SSP, dan terapi agar kadar amonia lebih rendah.
- Monitoring sesering mungkin tanda-tanda sindrom hepatorenal, insufisiensi paru dan disfungsi endokrin diperlukan (Dipiro *et al*, 2015).

Penatalaksanaan Hipertensi porta:

Profilaksis primer dari Hipertensi porta adalah memblok Beta Adrenergik non selektif seperti Propanolol dan nadolol. Obat ini mengurangi tekanan darah porta dengan mengurangi aliran vena porta melalui dua mekanisme, yaitu penurunan kardiak *output* dan penurunan aliran darah splanknik (Dipiro *et al*, 2015).

Penatalaksanaan Pendarahan Varises Akut:

Terapi obat Vasoaktif (biasanya Octreotide) untuk menghentikan atau memperlambat pendarahan digunakan awal untuk mencegah pendarahan pada pasien dan untuk memungkinkan stabilisasi pasien. Octreotide diberikan dengan IV Bolus dengan dosis 50 mcg diikuti dengan infus kontinyu dari 50 mcg/jam. Ini harus dilakukan sampai lima hari setelah pendarahan varises akut. Pasien harus dipantau untuk hiperglikemi dan hipoglikemi (Dipiro *et al*, 2015).

Penatalaksanaan Asites:

Pengobatan asites sekunder dengan pembatasan konsumsi natrium 2g/hari dan diuretik. Kehilangan cairan dan penurunan berat badan terjadi pada pasien. Tujuan terapi adalah untuk meningkatkan ekskresi natrium lebih besar dari 78 mmol/hari (Dipiro *et al*, 2015).

Terapi dengan diuretik harus diberikan pagi hari dengan dosis tunggal Spironolactone 100 mg dan furosemid 40 mg, dititiasi selama 3 sampai 5 hari dengan tujuan untuk menghilangkan 0,5 kg BB/hari. Dosis dapat ditingkatkan

dengan menjaga rasio obat yaitu 100:40 dengan dosis maksimal 400 mg Spironolactone dan 160 mg Furosemid (Dipiro *et al*, 2015).

Penatalaksanaan Spontaneus Bacterial Peritonitis:

Terapi antibiotik harus dipertimbangkan untuk semua pasien yang berisiko tinggi mengalami SBP yaitu orang yang pernah mengalami SBP, pendarahan varises, ataupun mereka yang terkena asites dengan protein rendah. Pasien yang didiagnosa menderita SBP harus menerima antibiotik dengan spektrum luas, terapi ini untuk menghilangkan *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae* dan *Streptococcus pneumoniae*. Sefotaksim 2 g setiap 8 jam yaitu sefalosporin generasi ketiga selama lima hari dianggap sebagai obat pilihan. Oral ofloksasin 400 mg setiap 12 jam selama 8 hari setara dengan sefotaksim IV (Dipiro *et al*, 2015).

Penatalaksanaan Hepatik ensefalopati:

Tujuan terapi pada pasien HE adalah (1) penurunan konsentrasi amonia darah oleh pembatasan diet, dengan terapi obat yang bertujuan untuk menghambat produksi amonia atau menghilangkan amonia darah (Laktulosa dan antibiotik), dan (2) penghambatan reseptor asam Benzodiazepin γ -aminobutiric acid oleh flumazenil (Dipiro *et al*, 2015).

Untuk mengurangi konsentrasi amonia plasma pada pasien HE kronis yaitu pembatasan asupan protein sampai 1-1,5 g/Kg/hari sampai situasi klinis membaik. Menurut American Collage of Gastroenterology guidellines, merekomendasikan laktulosa 45 ml/jam sampai terjadi defekasi. Katarisis mengurangi beban amonia usus dan pengasaman lumen usus akan menghambat bakteri pembentuk amonia. Pengasaman amonia akan menghasilkan amonium sehingga mencegah penyerapan di usus (Poh *et al*, 2012). Terapi antibiotik seperti Metronidazole dan Neomycin diberikan pada pasien yang dengan diet protein dan pemberian Laktulosa masih belum menurunkan kadar amonia. Rifaximin 550 mg dua kali sehari ditambah laktulosa dapat diberikan pada pasien yang tidak menanggapi pemberian Laktulosa saja. Suplemen Zinc Asetat dapat diberikan pada pasien dengan HE jangka panjang untuk manajemen kekurangan zinc (Dipiro *et al*, 2015).

2.2.8.1 Data Klinik

Tanda dan gejala (Dipiro *et al*, 2015):

- Asintomatik.
- Hepatomegaly dan Spleenomegali
- Pruritus, *Jaundice*, Palmar eritema, Spider Angiomata dan Hiperpigmentasi.
- Gynecomastia dan penurunan Libido
- Asites, edema, efusi pleura, dan sesak pernafasan.
- Malaise, anorexia, dan kehilangan berat badan.
- Ensefalopati

2.2.8.2 Data Laboratorium

- Hipoalbumin
- *Elevated Protrombin Time* (PT)
- Trombositopeni
- *Elevated Alkaline Phosphatase* (AST)
- *Elevated aspartat transaminase, Alanine Transaminase* (ALT), dan γ -*glutamil transpeptidase* (GGT).

2.3 Tinjauan tentang Hepatik Ensefalopati

2.3.1 Definisi

Hepatik Ensefalopati adalah komplikasi akut yang terjadi pada sirosis hati, dengan potensi reversibel, atau progressif (Irmia & Trifan, 2012). HE adalah sindrom neuropsikistrik yang paling sering terjadi pada sirosis hati dekompensata, gejala klinis tidak terlihat pada stadium satu koma hepatic dan membutuhkan tes neuropsikometrik (Leise *et al*, 2014).

Dalam kasus parah, HE dapat menyebabkan koma bahkan kematian tertinggi dikarenakan edema serebral (Poh *et al*, 2012). Selanjutnya, HE tidak benar-benar reversibel pada beberapa pasien, mengingat bahwa beberapa serangan koma hepatic merupakan faktor risiko yang dapat menyebabkan degradasi serebral dengan paparan racun ke otak (Romeiro *et al*, 2013).

2.3.2 Epidemiologi

Di eropa, prevalensi Hepatik Ensefalopati adalah 10-14% pada sirosis, 16-21% pada sirosis dekompensata, dan 10-50% pada pasien *transjugular intrahepatic phortosystemic shunt* (Vilstrup *et al*, 2014). Di Indonesia prevalensi HE sulit diketahui karena sulitnya menegakkan diagnosis, namun diperkirakan terjadi pada 30-84 % pasien sirosis hepatis. Data dari Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo mendapatkan prevalensi HE minimal sebesar 63,2% pada tahun 2009. Data pada tahun 1999 mencatat prevalensi HE stadium 2-4 sebesar 14,9 %. Angka kesintasan HE apabila tidak melakukan transplantasi hati adalah 1 sampai 3 tahun berkisar 42% dan 23% (Hasan & Araminta, 2014). HE merupakan komplikasi yang nilai mortalitasnya dan prognosisnya buruk. 1 tahun kematian dengan HE berat di ICU sekitar 54 %. HE sering menyebabkan rawat inap dan menyebabkan beban dalam sistem kesehatan di China ataupun negara berkembang lain (Wu *et al*, 2013).

1.3.3 Etiologi

Semakin tinggi level gangguan Liver, semakin besar peluang berkembangnya HE. Pasien Sirosis yang memiliki HE subklinik memiliki risiko berkembangnya HE dengan jelas. Faktor Risiko yang mempercepat terjadinya HE adalah (Hasan & Araminta, 2013):

- Pendarahan Gastrointestinal
- Dehidrasi
- Infeksi
- Konstipasi
- Diet protein berlebihan
- Mengonsumsi obat yang bekerja pada sistem sarap pusat
- Hipokalemia
- Gagal ginjal
- Hipernatremia
- Hepatoseluler karsinoma

1.3.4 Patofisiologi

Terjadinya Hepatik Ensefalopati didasari pada akumulasi berbagai toksin dalam peredaran darah yang melewati sawar darah otak. Amonia merupakan

molekul toksik yang kadarnya meningkat pada pasien sirosis hati. Faktor pencetus HE terjadi sebagai berikut (Hasan & Araminta, 2014).

Hepatik ensefalopati merupakan perubahan dari sistem saraf pusat sebagai akibat dari insufisiensi hati. Manifestasi dari penyakit ini yaitu sindrom Neuropsikiatrik yang dapat mengakibatkan gangguan siklus tidur, gangguan memori, kesadaran, dan tingkat energi menurun mewakili tingkat HE yang diderita pasien. Hasil dari peningkatan beban nitrogen dari sistem Gastro Intestinal (Poh *et al*, 2012).

Kadar serum Amonia:

Amonia merupakan hasil produksi koloni bakteri usus dengan aktivitas enzim urease, terutama bakteri gram negatif anaerob, *Enterobacteriaceae*, *Proteus* dan *Clostridium*. Enzim urease bakteri akan memecah protein menjadi urea dan karbondioksida. Amonia juga dihasilkan oleh usus halus dan usus besar melalui glutaminase usus yang memetabolisme glutamin (sumber energi usus) menjadi glutamat dan amonia (Hasan & Araminta, 2014).

γ -Aminobutyric Acid (GABA):

Faktor lain yang mempengaruhi yaitu disequilibrium dari flora usus dengan pertumbuhan bakteri pembentuk urease. Selain itu deposit bilateral mangan ditemukan pada globus palindus pasien Hepatik Ensefalopati. Kedua mangan dan amonia meningkatkan peripheraltype reseptor Benzodiazepin di SSP. reseptor ini mengatur produksi neurosteroid dan yang hadir dalam peningkatan kepadatan SSP. Melalui peningkatan sintesis neurosteroid yang akan berfungsi sebagai regulator positif dari reseptor GABA, dan GABA adrenergik akan meningkat (Zhan & Stemmell, 2012).

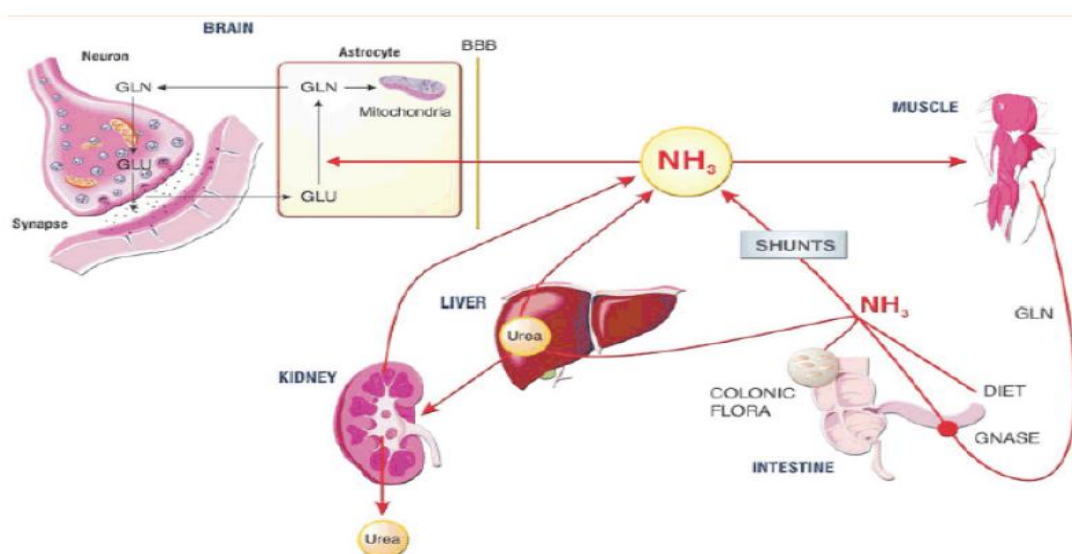
Pada sirosis hati, sel hepatosit berkurang sehingga menurunkan detoksifikasi amonia menjadi urea pada siklus krebs-henseleit. Selain itu *Phortosystemic shunting* juga mengalihkan beban amonia yang lebih tinggi ke sirkulasi sistemik dengan melewati sistem porta. Otot rangka dan ginjal mengkompensasi metabolisme amonia dengan peningkatan aktivitas glutamin sintetase. Namun astrosit yang merupakan penghalang sawar darah otak dan homeostasis neuronal, tidak mampu meningkatkan sintetase glutamin untuk mengatasi beban amonia. Sehingga agen nefrotoksik dapat masuk ke otak dan menyebabkan perubahan

astrosit, yang mengarah pada edema serebral, peningkatan tekanan intrakranial dan herniasi otak (Poh *et al*, 2012).

Pembengkakan astrosit merusak kemampuan homeostasis dan predisposisi disfungsi saraf. Hal ini juga menginduksi pembentukan stres oksidatif ROS (*Reactive Oxygen Spesies*) yang kemudian menyebabkan pembengkakan lebih lanjut pada astrosit (Poh *et al*, 2012). Amonia secara langsung juga merangsang nitrosatif pada astrosit melalui peningkatan kalsium intraseluler yang menyebabkan disfungsi mitokondria dan kegagalan produksi energi seluler melalui pembukaan pori-pori transmisi mitokondria. Amonia juga menginduksi oksidasi RNA dan aktivasi proteinkinase untuk mitogenesis yang bertanggung jawab pada peningkatan aktivitas sitokin dan respon inflamasi sehingga mengganggu aktivitas persinyalan intraseluler (Hasan & Araminta, 2014).

Ketidakseimbangan asam amino:

Simpanan asam amino rantai bercabang (AARC) dan asam amino aromatik (AAA) pada tubuh dipengaruhi oleh kecepatan sintesis keduanya dari hasil metabolisme protein (baik di dalam saluran cerna maupun hati), penggunaannya untuk sintesis protein baru di hati, dan penggunaannya untuk energi jaringan (Tasnif & Hebert, 2011). Pada keadaan gagal hati akut maupun kronis, kadar asam amino aromatik serum meningkat secara bermakna dan rasio antara asam amino bercabang dan aromatik berubah. AARC yang penting diantaranya Leusin, Isoleusin, dan Valin (Gluud *et al*, 2013).



Gambar 2.4 Patofisiologi Hepatik Ensefalopati (Hasan & Araminta, 2014).

Penggunaan asam amino bercabang untuk keperluan metabolisme otot rangka selama sirosis hati dapat menurunkan jumlah asam amino bercabang. Pada saat yang sama, sawar darah otak lebih permeabel terhadap ambilan asam amino aromatik ke dalam cairan serebrospinal (CSF). Jika sudah di dalam CSF, senyawa aromatik dapat dimetabolisme untuk menghasilkan neurotransmitter palsu (misalnya tirosin diubah menjadi octomapin) yang mengganggu keseimbangan neurotransmitter CSF, dan ikut berkompetisi dengan norepinefrin untuk fungsi SSP normal (Tasnif & Hebert, 2011).

2.3.5 Klasifikasi

Klasifikasi Hepatik Ensefalopati berdasarkan gejalanya dibagi HE minimal dan HE overt. HE minimal merupakan istilah yang digunakan bila ditemukan adanya defisit kognitif seperti perubahan kecepatan psikomotor dan fungsi eksekutif melalui pemeriksaan psikometrik atau elektrofisiologi, sedangkan HE overt terbagi menjadi HE episodik (terjadi dalam waktu singkat dengan tingkat keparahan berfluktuasi) dan HE persisten (terjadi secara progressif dengan gejala neurologis yang kian memberat) (Hasan & Araminta, 2014).

Stadium Hepatik Ensefalopati Kriteria Haven:

Derajat	Kognitif dan Perilaku	Fungsi Neuromuskular
0	Asintomatik	Tidak ada
1	Gangguan tidur, penurunan konsentrasi, depresi, ansietas, dan iritabilitas.	Suara monoton, tremor, penurunan kemampuan menulis, apraksia
2	Letargi, disorientasi, penurunan daya ingat	Ataksia, disartria, asteriksis.
3	Somnolen, kebingungan, amnesia, gangguan emosi	Nistagmus, kekakuan otot, hiper atau hiporeflek
4	Koma	Pupil dilatasi, refleks patologis dijumpai.

Tabel II.2 Klasifikasi Sirosis Hati (Zhan & Stemmel, 2012).

2.3.6 Diagnosis Klinis

Diagnosis dan beberapa penyebab memiliki gejala yang sama dengan Hepatik Ensefalopati dan mengesampingkan penyebab ini. Jika pasien menunjukkan perubahan status mental, eksklusi dari hematoma subdural sangat penting pada pasien sirosis dengan koagulopati dan peningkatan resiko. Sirosis dikaitkan dengan peningkatan resiko sepsis, sepsis terkait kegagalan organ dan kematian. Diagnosis penyakit ini mengharuskan identifikasi potensi dan penyebab



Farmakodinamik

Laktulosa merupakan lini pertama dalam penatalaksanaan HE, sifatnya yang laksatif menyebabkan penurunan sintesis dan uptake amonia dengan menurunkan pH kolon dan juga mengurangi uptake glutamin. Laktulosa juga diubah menjadi monosakarida oleh flora normal (*Lactobacillus sp.*) yang digunakan sebagai sumber makanan sehingga pertumbuhan flora normal usus akan menekan bakteri lain yang menghasilkan urease. Proses ini menghasilkan asam laktat dan juga memberikan ion hidrogen pada amonia sehingga terjadi perubahan molekul dari amonia (NH_3) menjadi amonium (NH_4^+). Adanya ionisasi ini menarik amonia darah ke dalam lumen usus (Hasan & Araminta, 2013).

Farmakokinetik

Laktulose diberikan peroral, masuk kedalam tubuh dan tidak berubah (Non Absorpsi) (Martindale, 2009). Hanya 0,4-2% saja yang diserap usus halus dan sisanya diekskresikan kedalam urin dan feses. Asam yang terbentuk di usus besar hanya diserap sebagian dan dimetabolisme (Leise *et al*, 2014).

Di dalam usus besar dimetabolisme oleh bakteri sakarolitik dengan pembentukan asam organik sederhana, asam laktat terutama sejumlah kecil asam formiat. Laktulosa dipecah oleh bakteri kolon menjadi laktat, ini memberikan efek osmotik lokal dan menstimulasi peristaltik. Ketika dosis besar diberikan pada pasien Hepatik Ensefalopati, pH usus besar akan menurun secara signifikan dan menurunkan penyerapan ion amonium dan senyawa nitrogen lainnya karena suasana asam, menyebabkan penurunan konsentrasi amonia plasma dan perbaikan fungsi mental (Martindale, 2009).

Dosis

Pada hepatic ensefalopati, dosis oral 60-100 g (90-150 ml) diberikan setiap hari pada 3 dosis terbagi (30-50 ml sekali pemberian). Dosis ini disesuaikan untuk menghasilkan 2 atau 3 feses lunak setiap hari (Martindale, 2009).

Menurut American Collage of Gastroenterology guidellines, merekomendasikan laktulosa 45 ml/jam sampai terjadi defekasi (Poh *et al*, 2012). Dosis initial bisa dimulai dengan 25 ml sirup laktulosa setiap 12 jam (Vilstrup *et al*, 2014).

Katarisis mengurangi beban amonia usus dan pengasaman lumen usus akan menghambat bakteri pembentuk amonia. Pengasaman amonia akan menghasilkan amonium sehingga mencegah penyerapan di usus (Poh *et al*, 2012).

Efek Samping

Laktulosa menjadi alternatif lebih aman dari antibiotik yang menyebabkan ototoksik dan nefrotoksik seperti Neomycin dan Metronidazole. Namun laktulosa memiliki efek samping seperti hipokalemia dan hipovolemia berat (Poh *et al*, 2012).

Efek samping dari Laktulosa meliputi nyeri perut, kembung, dan beberapa diare (Wu *et al*, 2013). Menurut Eropa *Guideline*, dosis penggunaan laktulosa harus dimonitoring, karena dapat menyebabkan komplikasi lain seperti aspirasi, dehidrasi, hipernatremi, dan beberapa iritasi kulit (Vilstrup *et al*, 2014).

2.3.7.2 Golongan Antibiotik

2.3.7.2.1 Neomycin

Neomycin adalah aminoglikosida dengan absorpsi buruk digunakan untuk menurunkan amonia di usus, dan telah disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) pada Hepatik Ensefalopati akut tapi tidak untuk HE kronis (Leise *et al*, 2014). Antibiotik ini sensitive terhadap bakteri gram negatif kecuali *Pseudomonas* dan *Staphylococcal*. Mekanisme kerjanya menghambat sintesis protein bakteri dengan mengikat ribosom 30s dan juga menghambat Glutaminase usus. Dosis Neomycin 1000mg setiap 6 jam selama 6 hari untuk HE episodik (Patidar & Bajaj, 2013). Secara umum, bukti penggunaan neomycin untuk HE episodik lemah dikarenakan risiko ototoksisitas dan nefrotoksisitas walaupun sudah disetujui FDA khasiat dan penggunaannya (Leise *et al*, 2014).

2.3.7.2.2 Metronidazole

Metronidazole diberikan dengan dosis 250mg dua kali sehari selama satu minggu dengan efek hampir sama dengan Neomycin. Namun pada penggunaan berkepanjangan dapat meningkatkan resiko nefrotoksisitas perifer dan tidak disarankan untuk penderita HE episodik (Patidar & Bajaj, 2013). Antibiotik ini menurunkan serum amonia dengan cara mengurangi bakteri intestinal penghasil amonia (Eltawil *et al*, 2012).

2.3.7.2.3 Rifaximin

Rifaximin adalah antimikroba nonabsorpsi dengan spektrum luas pada bakteri gram positif dan gram negatif, aerob maupun anaerob. Rifaximin merupakan obat yang ideal dan efektif pada pengobatan HE tanpa efek samping yang parah. Studi pada RCT menunjukkan bahwa Rifaximin sama efektifnya dengan Disakarida non absorpsi namun dengan efek samping yang lebih sedikit (Leise *et al*, 2014). Dosis Rifaximin 550 mg dua kali sehari secara signifikan dapat mengurangi resiko Hepatik Ensefalopati pada rawat inap (Sanyal *et al*, 2011).

2.3.7.3 Suplemen Protein

2.3.7.3.1 BCAA (*Branched-chain amino acids*)

Asam amino rantai cabang (BCAA) atau *Branched-chain amino acids* yaitu Leusin, Isoleusin, dan Valin merupakan 3 dari asam amino esensial bagi manusia. Konsentrasi BCAA menurun dan peningkatan konsentrasi serum AAA (Asam amino aromatik) seperti fenilalanin dan tirosin, pada pasien sirosis hati dapat menyebabkan Hepatik ensefalopati yang memiliki prognosis yang buruk, menurunkan kualitas hidup, dan dapat terjadi berulang-ulang (Tajiri & Shimizu, 2013). Infus Comafusin® bekerja dengan meningkatkan kadar Asam amino Rantai panjang dan mengurangi Asam amino aromatis sehingga tidak masuk CNS, meningkatkan progress kelangsungan hidup pasien dan mengurangi frekuensi rawat inap pada pasien sirosis. Namun penggunaannya dibatasi karena ketersediaan dan biaya yang tinggi (Prakash & Mullen, 2010).

Rekomendasi dosis dari suplemen gizi BCAA 0,25 g/kg, dosis harus cukup untuk memberi efek. Pada beberapa jurnal terdapat regimen dosis yang berbeda, namun dapat pula dengan dosis yang lebih tinggi memberikan efek signifikan (Gluud *et al*, 2013). Di Indonesia BCAA dalam bentuk IV Comafusin® Hepar Asam amino 50 g dengan 50% BCAA, xylitol, vitamin, dan elektrolit dalam kemasan 500 ml (Kalbe Farma, 2017).

2.3.7.3.2 LOLA (*L-Ornithine L-Aspartate*)

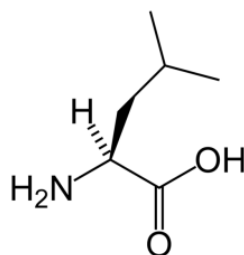
LOLA merupakan garam stabil tersusun atas dua asam amino, bekerja sebagai substrat yang berperan dalam perubahan amonia menjadi urea dan glutamine, meningkatkan metabolisme amonia di hati dan otot, sehingga

menurunkan amonia di dalam darah. *L-Ornithine L-Aspartate* menurunkan kadar amonia dengan merangsang ureagenesis. Suplemen ini dapat ditransaminase dengan α -ketoglutarate menjadi glutamat, melalui *ornithine aminotransferase* (OAT) dan *aspartate aminotransferase* (AAT). Molekul glutamat yang dihasilkan dapat digunakan untuk menstimulasi glutamine synthetase, sehingga membentuk glutamin dan mengeluarkan amonia (Hasan & Araminta, 2014).

1.4 Tinjauan tentang Asam Amino

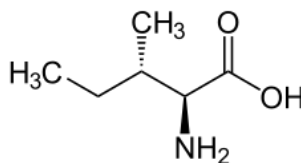
Protein adalah dasar pembentuk asam amino, untuk membuatnya molekul protein harus dicerna melalui saluran pencernaan. Sebagian besar asam amino dibawa ke Hati dan terjadi metabolisme spanklik. Hati mengoksidasi BCAA dari bentuk konversi disebut asam okso-keto. BCAA tidak dimetabolisme secara langsung, namun dioksidasi oleh jaringan otot (Sowers, 2009).

Leusin, Isoleusin, dan Valine adalah tiga asam amino rantai cabang. Ketiganya merupakan asam amino esensial selain Phynelanine, metionin, tryptophane, treonin dan lisin.



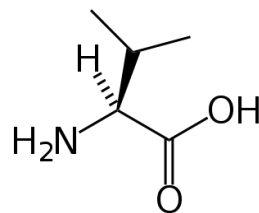
Gambar 2.6 Struktur Leusin (Les *et al*, 2011)

Leusin adalah Asam amino yang bertanggung jawab pada pertumbuhan Anak-anak dan keseimbangan Nitrogen pada orang dewasa (Sowers, 2009).



Gambar 2.7 Struktur Isoleusin (Les *et al*, 2011)

Isoleusin adalah Asam amino meningkatkan daya tahan tubuh, memperbaiki jaringan otot yang rusak serta membantu pembekuan darah ketika terjadi luka (Sowers, 2009).



Gambar 2.8 Struktur Valine (Les *et al*, 2011)

Valine adalah Asam amino yang dapat mencegah kerusakan otot dengan cara memberi suplai otot dengan glukosa ekstra untuk menghasilkan energi selama aktivitas fisik, menghilangkan kelebihan nitrogen yang dapat berpotensi menjadi racun dari hati, serta mampu mengangkut nitrogen ke jaringan lain dalam tubuh yang diperlukan (Sowers, 2009).

Pada pasien dengan insufisiensi hati, infus BCAA berguna karena hati tidak dapat memetabolisme asam amino tersebut. Pada sirosis hati, kadar BCAA rendah berkaitan dengan Hiperamonia. Sirosis juga berkaitan dengan sirkulasi glukagon yang dapat meningkatkan oksidasi Leusin, sehingga terjadi degradasi protein untuk merespon distribusi Asam amino. Pada pasien sirosis, terjadi pengurangan sintesis Albumin, dimana BCAA dapat meningkatkan sintesis tersebut (Tom & Nair, 2006)

1.5 Tinjauan Tentang Suplemen Protein Intravena

Branched Chain Amino Acids (BCAA) mempengaruhi metabolisme protein, apoptosis dan regenerasi sel hepatosit. Pada pasien dengan penyakit hati kronis, konsentrasi BCAA rendah sedangkan *Aromatic Amino Acids* (AAA) tinggi, kondisi ini berkaitan dengan komplikasi Hepati Ensefalopati pada pasien Sirosis Hati (Tajiri & Shimizu, 2013). Berikut tinjauan dari Suplemen Protein Intravena:

2.5.1 Mekanisme Kerja Suplemen Protein Intravena

Amonia merupakan salah satu faktor patogen dari Hepatik Ensefalopati. HE disebabkan oleh peningkatan kadar serum amonia yang meningkatkan AAA dan menurunkan rasio BCAA. Pengobatan dengan BCAA (infus Comafusin®/Aminofusin® Hepar) memiliki mekanisme dengan menurunkan rasio AAA menyeimbangkan dengan BCAA, namun tidak mengurangi serum amonia (Tajiri & Shimizu, 2013).

2.5.2 Farmakodinamik Suplemen Protein Intravena

Selain mempunyai peranan penting dalam sintesa protein, asam amino juga memainkan peranan yang penting di otak. Glutamat merupakan suatu eksitatori neurotransmitter yang penting untuk asam amino aromatik (triptofan, tirosin dan fenilalanin) merupakan prekursor neurotransmitter serotonin, dopamin dan norepinefrin (Iwasa *et al*, 2015). Asam amino rantai cabang (BCAA) atau *Branched-chain amino acids* yaitu Leusin, Isoleusin, dan Valin merupakan 3 dari asam amino esensial bagi manusia (Tajiri & Shimizu, 2013). Ketiga asam amino rantai cabang dan asam amino aromatik menggunakan transporter ini untuk menembus sawar darah otak, dan berkompetisi dengan BCAA. Peningkatan kadar BCAA dapat mengurangi uptake dari ketiga asam amino dan mengurangi sintesa daripada neurotransmitter yang dihasilkan oleh asam amino ini (Iwasa *et al*, 2015).

2.5.3 Farmakokinetik Suplemen Protein Intravena

Setelah infus comafusin IV masuk kedalam tubuh, akan diabsorpsi selama beberapa menit hingga kurang dari 3 jam (Les *et al*, 2011).

2.5.4 Dosis Suplemen Protein Intravena

Rekomendasi dosis dari suplemen gizi BCAA 0,25 g/kg, dosis harus cukup untuk memberi efek. Pada beberapa jurnal terdapat regimen dosis yang berbeda, namun dapat pula dengan dosis yang lebih tinggi dapat memberikan efek signifikan (Gluud *et al*, 2013).

2.5.5 Interaksi Suplemen Protein Intravena

BCAA dapat menurunkan kadar Levodopa dalam tubuh, sehingga jangan memberikan Infus BCAA bersamaan dengan Levodopa. BCAA juga dapat berinteraksi dengan obat Antidiabetik, karena asam amino rantai cabang dapat menurunkan gula darah. Penggunaan bersamaan dapat menyebabkan gula darah sangat rendah (Hipoglikemi). Untuk itu diperlukan monitoring gula darah dan regimentasi dosis (Les *et al*, 2011).

2.5.6 Efek Samping Suplemen Protein Intravena

Beberapa efek samping yang diketahui terjadi seperti kelelahan dan hilangnya koordinasi. BCAA harus digunakan dengan hati-hati sebelum atau selama kegiatan di mana kinerja bergantung pada kondisi motorik dosis (Les *et al*, 2011).

1.6 Sediaan Suplemen Protein Intravena yang tersedia.

1. Infus Comafusin Hepar (Kalbe Farma)

Komposisi:

Asam amino 50 g dengan 50% BCAA, xylitol, vitamin, dan elektrolit.

Kandungan per liter:

L-Leucine	9,46 g
L-Isoleucine	8,45 g
L-Valine	7,09 g
L-Arginine	15 g
LOLA	10 g
L-malic acid	7 g
Xylitol	50 g
Magnesium	3 mmol
Chloride	34,5 mmol
Acetate	13,5 mmol
Malate	52 mmol

Osmolaritas :
800 mOsm/L.

Bentuk Sediaan :
Larutan infus 500 mL di dalam botol kaca.

Farmakologi :

BCAA (valine, leucine, isoleucine) memiliki efek hepatoprotektor dan meningkatkan regenerasi sel hati. LOLA (L-ornithine-L-aspartate) bekerja pada siklus urea untuk meningkatkan produksi urea dari amonia

Indikasi :

Nutrisi parenteral untuk pasien dengan gangguan fungsi hati kronik untuk membantu mengembalikan kesadaran.

Dosis :

0,5 g/kgBB/hari dengan kecepatan infus 15-20 tetes per menit.

Kontraindikasi :

Gagal ginjal dan hipersensitif terhadap xylitol.

Harga :

Rp 191.000



Gambar 2.9 Infus Comafusin (Kalbe Farma, 2017).

2. AMINOFUSIN HEPAR (Kalbe Farma)

Komposisi: Asam amino 50 g dengan 45% BCAA, xylitol, sorbitol, methionine, tryptophan, dan phenylalanine.

Kandungan per liter:

L-Leucine	8,50 g
L-Phenylalanine	0,25 g
L-Methionine	0,50 g
L-Lysine	7,86 g
L-Isoleucine	7,60 g
L-Valine	6,40 g
L-Histidine	0,60 g
L-Threonine	1,20 g
L-Tryptophan	0,10 g
L-Alanine	2,10 g
L-Arginine	4,90 g
Glycine	0,70 g
L-Proline	1,20 g

L-Serine	2,75 g
N-Acetyl-L-Cystein	0,20 g
L-Glutamic acid	1,00 g
LOLA	8,03 g
Sorbitol	25 g
Xylitol	25 g
Sodium	30 mmol
Potassium	18 mmol
Magnesium	5 mmol
Chloride	28 mmol
Malate	28 mmol
Phosphorus	15 mmol

Osmolaritas :
800 mOsm/L.

Bentuk Sediaan :
Larutan infus 500 mL di dalam botol kaca.

Farmakologi :
BCAA (valine, leucine, isoleucine) memiliki efek hepatoprotektor dan meningkatkan regenerasi sel hati. LOLA (*L-ornithine-L-aspartate*) bekerja pada siklus urea untuk meningkatkan produksi urea dari amonia.

Indikasi :
Nutrisi parenteral untuk pasien dengan gangguan fungsi hati kronik untuk membantu mempertahankan kesadaran.

Dosis :
0,7-1 g/kgBB/hari dengan kecepatan infus 45 tetes per menit (1000-1500 mL/hari pada pasien dengan berat badan 70 kg).

Kontraindikasi :
Gagal ginjal, koma hepatikum, dan hipersensitif terhadap xylitol dan sorbitol.

Harga :
Rp 186.500,-



Gambar 2.10 Infus Aminofusin Hepar (Kalbe Farma, 2017).

3. Aminoleban Infus

Komposisi :

Setiap 1000 mL Aminoleban Infus, mengandung :

Asam Amino	: 7,99 %
Asam Amino Rantai Cabang	: 35,5 %
Arginin	: 7,3 g
Rasio Fischer	: 37,05
Rasio E/N	: 1,09
Total Nitrogen	: 12,2 g/L
Na ⁺	: kurang lebih 14 mEq/L
Cl ⁻	: kurang lebih 94 mEq/L
Osmolaritas	: 768 mOsm/L

Indikasi :

Terapi untuk ensefalopati hepatik pada pasien-pasien penyakit hati kronis.

Dosis :

Dewasa : 500 – 1000 mL melalui drip intravena . Pada orang dewasa kecepatan pemberian infus perifer yang lazim adalah 500 mL selama 180 – 300 menit (kurang lebih 25-40 tetes per menit).

Untuk Total Parenteral Nutrisi : 500-1000 mL dikombinasikan dengan larutan dektrosa atau larutan lainnya dan diberikan selama 24 jam lewat vena sentral. Dosis dapat disesuaikan bergantung umur, gejala, dan berat badan.

Kontra Indikasi :

Pasien dengan gangguan ginjal berat (jumlah cairan yang cenderung berlebih dan kondisi pasien bisa memburuk. Urea dan metabolit asam amino lain bisa bertahan, yang mana bisa memperburuk kondisi klinis pasien).

Pasien dengan metabolisme asam amino yang abnormal (karena asam amino yang diberikan tidak dimetabolisme dengan adekuat, kondisi klinis pasien bisa menjadi buruk).

Perhatian :

Hati-hati diberikan pada : Pasien dengan asidosis berat, pasien dengan gagal jantung kongestif.

Penggunaan untuk Anak : Belum ada pengalaman pemberian Aminoleban Infus pada anak-anak.

Efek Samping :

Kemerahan pada kulit atau reaksi hipersensitif yang lain jarang dilaporkan dan pemberian harus dihentikan bila ditemukan tanda-tanda seperti diatas. Saluran cerna : mual dan muntah bisa terjadi Pemberian dosis besar dan cepat : Asidosis bisa terjadi setelah pemberian Aminoleban Infus dalam dosis besar dan cepat. Lainnya : Menggigil, demam, sakit kepala dan nyeri vaskuler bisa terjadi.

Penyimpanan :

Simpan dibawah suhu 30oC, lindungi dari cahaya.

Kemasan :

Kemasan 500 mL



Gambar 2.11 Infus Aminoleban (Otsuka, 2017).

